

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 207-12

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 13 935 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 13 935

⑫

Aktenzeichen: P 24 13 935.3

⑬

Anmeldetag: 20. 3. 74

⑭

Offenlegungstag: 16. 10. 75

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

⑱

Bezeichnung:

4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

⑲

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑳

Erfinder:

Schmiechen, Ralph, Dr.; Horowski, Reinhard, Dr.; Palenschat, Dieter, Dr.;
Paschelke, Gert; Wachtel, Helmut, Dr.; Kehr, Wolfgang, Dr.; 1000 Berlin

DT 24 13 935 A1

⑩ 10. 75 509 842/951

24/90

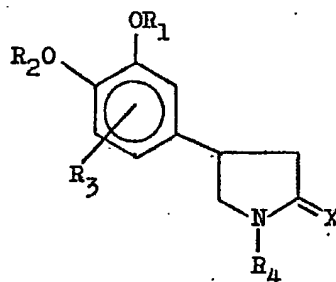
BEST AVAILABLE COPY

Berlin, den 19. März 1974

2413935

4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone

Die Erfindung betrifft racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



(I) ,

worin

R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind, oder

R₁ und R₂ gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen, R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe, R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

- 2 -

HS CG IV 1713

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Rospé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannsa
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 33 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 168 7003 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 300 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können daher sowohl als Racemate als auch als optische Antipoden vorliegen.

Als Kohlenwasserstoffgruppen R_1 und R_2 kommen gesättigte und ungesättigte, geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen in Betracht, ferner Cycloalkyl- und Cycloalkyl-alkylgruppen mit vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatomen sowie Aryl- und Aralkylgruppen mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Geeignete Alkylgruppen sind zum Beispiel Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, 1,2-Dimethylheptyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl und Stearyl. Die Alkylgruppen können auch ungesättigt sein und zum Beispiel Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl, 3-Methyl-2-propenyl usw. bedeuten. Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen können auch ein- oder mehrfach substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor und Brom. Beispiele für halogensubstituierte Alkylgruppen sind: 2-Chloräthyl, 3-Chlorpropyl, 4-Brombutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chloräthyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propyl. Als Substituenten der Alkylgruppen kommen ferner infrage: Hydroxygruppen, zum Beispiel

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0031

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700-03, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 200-03, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurt Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 200 00

als 2-Hydroxyäthyl oder 3-Hydroxypropyl, Carboxygruppen zum Beispiel als Carboxymethyl oder Carboxyäthyl, Alkoxygruppen, wobei jede Alkoxygruppe 1 bis 5 C-Atome enthalten kann, zum Beispiel als Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, 2-Methoxyäthyl, 2-Isopropoxyäthyl, 2-Butoxyäthyl, 2-Isobutoxyäthyl, 3-Pentoxypropyl.

Ferner kommen als vorwiegend endständige Substituenten der Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen infrage: Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen im Alkoxyrest und Carboxamidogruppen, bei denen der Stickstoff durch Alkylgruppen vorzugsweise mit 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist.

Beispiele für Alkoxy-carbonyl- und Carboxamidogruppen sind:

Äthoxycarbonylmethyl, 2-Butoxycarbonyläthyl, Diäthylaminocarbonylmethyl, 2-Diäthylaminocarbonyläthyl, 2-Pyrrolidinocarbonyläthyl, Piperazinocarbonylmethyl usw.

Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen können auch endständig substituiert sein mit Aminogruppen, bei denen der Stickstoff gegebenenfalls durch Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 5 C-Atomen mono- oder disubstituiert sein kann oder Bestandteil eines 4- bis 7-gliedrigen Ringes ist. Beispiele für N-substituierte Alkylgruppen sind: Aminomethyl, 2-Methylaminoäthyl, 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl, 3-Äthylmethylaminopropyl, Pyrrolidino, Piperidino, N-Methylpiperazino,

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn Dr. Helmut Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 63 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 10 35 06, Bankleitzahl 100 000 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/22/8, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Hexamethylenimino usw.

Falls R_1 und/oder R_2 in den Verbindungen der allgemeinen Formel I für Cycloalkyl- bzw. Cycloalkyl-alkylgruppen stehen, enthalten diese vorzugsweise 3 bis 7 C-Atome. Bevorzugt sind die Cyclopropyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppen.

Falls R_1 und/oder R_2 für Aryl- oder Aralkylgruppen stehen, kommen insbesondere die Phenyl- und die Benzylgruppe infrage.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 eine Methylgruppe darstellt.

Als Reste R_4 kommen außer Wasserstoff noch eine niedrigere Alkylgruppe, wie zum Beispiel Methyl- und Äthylgruppe, ferner eine Arylgruppe, insbesondere die Phenylgruppe, oder eine niedrigere Acylgruppe, wie zum Beispiel Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Pivaloylgruppe in Betracht.

Die racemischen und optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle neuropsychotrope Heilmittel. Die neuen Verbindungen zeigen zentral-depressive, apomorphin-antagonistische und antinocizeptive Wirkung und weisen damit eine gewisse Ähnlichkeit zum Chlorpromazin auf (Literatur: Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Volume 5, Seite 33-44; Janssen P.A.Y., "Chemical and Pharmacological Classification of

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 120 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 128 7006 00, Bankleitzahl 100 423 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank AG, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 207 00

Neuroleptics", edited by Bobon D.P. et al., S. Karger Verlag
Basel, München, Paris, New York (1970)). Andererseits
unterscheiden sich die erfindungsgemäßen Verbindungen vom
Chlorpromazin durch weniger ausgeprägte Reflexbeeinträchtigung,
weniger ausgeprägte sedierende und narkotische Eigenschaften
und andersartige Beeinflussung der biogenen Amine.
So besitzt zum Beispiel 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon
eine gegenüber Chlorpromazin etwa 20fach schwächere barbital-
schlafzeitverlängernde Wirkung.

Die neuen Verbindungen sind durch einen raschen Wirkungs-
eintritt und geringe akute Toxizität gekennzeichnet.

Die günstigen Eigenschaften der neuen Verbindungen waren nicht
zu erwarten, da - wie eigene Versuche zeigten - die entsprechen-
den p- bzw. m-monosubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone ein
anderes Wirkungsspektrum oder nur eine geringe Wirkung be-
sitzen.

Das in dem japanischen Patent 70 16 692 beschriebene 4-(4-Chlor-
phenyl)-2-pyrrolidon weist zum Beispiel antikonvulsive Wirkung
auf. Die unsubstituierten Phenyl-2-pyrrolidone sind nur sehr
schwach wirksam.

Aufgrund der oben beschriebenen Wirkungen können die erfindungs-
gemäßen Verbindungen in Form pharmazeutischer Präparate zur
Behandlung verschiedener neurologischer und psychischer Störungen

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Ruspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5005, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

angewendet werden. Die Herstellung der Präparate erfolgt mit den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen, wie zum Beispiel Wasser, Alkohol, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykol usw. Die Präparate können in fester Form als Tabletten, Kapseln, Dragées, Suppositorien oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

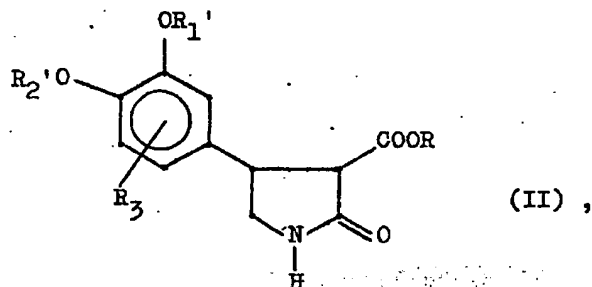
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Voritzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 13 HRB 233 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 102 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 403 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

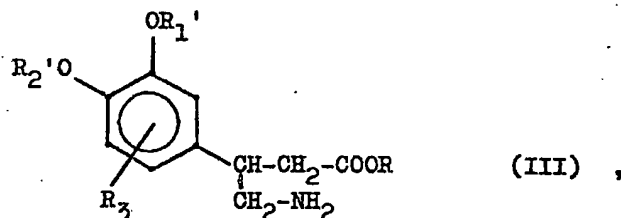
Die neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise

- a) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II



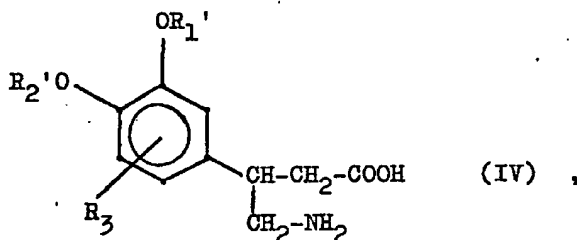
worin R_1' und R_2' entweder R_1 und R_2 oder Wasserstoff bedeuten, R_3 die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt, verseift und decarboxyliert oder

- b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester der allgemeinen Formel III



worin R_1' , R_2' , R_3 und R die oben angegebene Bedeutung haben,
oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkoholabspaltung
cyclisiert oder

- c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allgemeinen
Formel IV



worin R_1' , R_2' und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung
cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Ver-
bindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen (OR_1' oder OR_2')
alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe (NH)
alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den
Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht. und, falls
Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese
gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I
wendet man bekannte Methoden an.

509842/0951

Die Verseifung gemäß Verfahren a) wird mit wäßrigem Alkali zweckmäßigerweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, zum Beispiel in einem Alkohol wie Äthanol, in Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen etwa 60 und 150°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur, durchgeführt.

Die Decarboxylierung gemäß a) erfolgt durch Erhitzen der Carbonsäure auf etwa 160 bis 280°C. Vorzugsweise wird die Substanz im Vakuum erhitzt. Man kann die CO₂-Abspaltung gegebenenfalls auch in Gegenwart eines hochsiedenden inerten Lösungsmittels, wie zum Beispiel in Diphenyläther oder Chinolin, vornehmen.

Die Cyclisierung nach Verfahren b) wird unter Alkoholabspaltung in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Xylol usw., unter Erhitzen auf etwa 50 bis 150°C bewirkt. Wenn man von einem Salz, beispielsweise dem Hydrochlorid, des Aminosäureesters der allgemeinen Formel III ausgeht, wird in Gegenwart einer tertiären Base erhitzt. Als tertiäre Basen sind Trialkylamine, wie zum Beispiel Triäthylamin und Tributylamin, aber beispielsweise auch N-Methylmorpholin, Diäthylcyclohexylamin, Pyridin usw. geeignet.

Nach Verfahren c) wird die Cyclisierung unter Wasserabspaltung bei Temperaturen zwischen etwa 160 und 280°C vorgenommen. Es ist

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Chemische Werke AG Berlin AG Chemische Werke

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,

günstig, im Vakuum zu arbeiten, damit das abgespaltene Wasser leichter entfernt werden kann und der Zutritt von Luftsaurestoff unterbunden wird. Wenn man von den entsprechenden Säureadditionssalzen ausgeht, wird wie unter b) in Gegenwart einer tertiären Base erhitzt.

Die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen, in denen R_1' oder R_2' ein Wasserstoffatom bedeutet, müssen anschließend durch O-Alkylierung in die Endprodukte der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Alkylierung wird vorzugsweise mit dem entsprechenden R_1 - bzw. R_2 -halogenid oder -tosylat in an sich bekannter Weise durchgeführt. Als Halogenide sind die Chloride, Bromide und Jodide geeignet. Zur Alkylierung wird die Hydroxyverbindung beispielsweise in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart einer Base mit dem Alkylierungsmittel auf Temperaturen zwischen 30 und 150°C erhitzt. Als Basen sind beispielsweise Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-butylat und Kalium-tert.-butylat, geeignet. Als polare Lösungsmittel kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, infrage.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Helmut Mannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 10 14 20 61
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 70 00 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Alkylierung, Arylierung oder Acylierung der Iminogruppe erfolgen ebenfalls nach bekannten Methoden. So wird die Iminoverbindung ($R_4 = H$) in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart eines Salzbildners mit einem Alkyl-, Aryl- oder Acylhalogenid auf etwa 40 bis 150°C erhitzt. Als polare Lösungsmittel können Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol und Butanol, verwendet werden. Geeignete Salzbildner sind zum Beispiel Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate, wie Natriumäthylat, Kalium-tert.-butylat usw. Die Umsetzung mit Halogenaryl, beispielsweise Jodbenzol, kann auch ohne Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Kupferpulver, durchgeführt werden.

Der Austausch von Carbonylsauerstoff gegen Schwefel wird in derselben Weise durchgeführt, wie er in der Literatur für derartige Verbindungen beschrieben ist.

(Vergleiche hierzu J. W. Scheeren, P.H.J. Ohms, R.J.F. Nivard, Synthesis 1973, 149-151).

Für diesen Zweck ist beispielsweise ein Polysulfid wie Phosphor-pentasulfid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart einer Base geeignet. Die Umsetzung kann auch in einer Suspension vorgenommen werden. Geeignete Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind zum Beispiel Acetonitril, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Glykoldimethyläther. Als Basen sind Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat usw. geeignet. Die Umsetzung ist bei 30 bis 120°C nach 3 bis 24 Stunden beendet.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III und IV können ebenfalls nach bekannten Methoden, zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden.

Ausgehend von dem durch R_1' , R_2' , R_3 substituierten Benzaldehyd wird mit Malonsäuredialkylester der entsprechende Benzal-malonsäuredialkylester hergestellt. Der substituierte Benzal-malonsäuredialkylester kann mit Nitromethan in Gegenwart von Tetramethylguanidin über 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäuredialkylester und anschließende Druckhydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel in 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel II überführt werden.

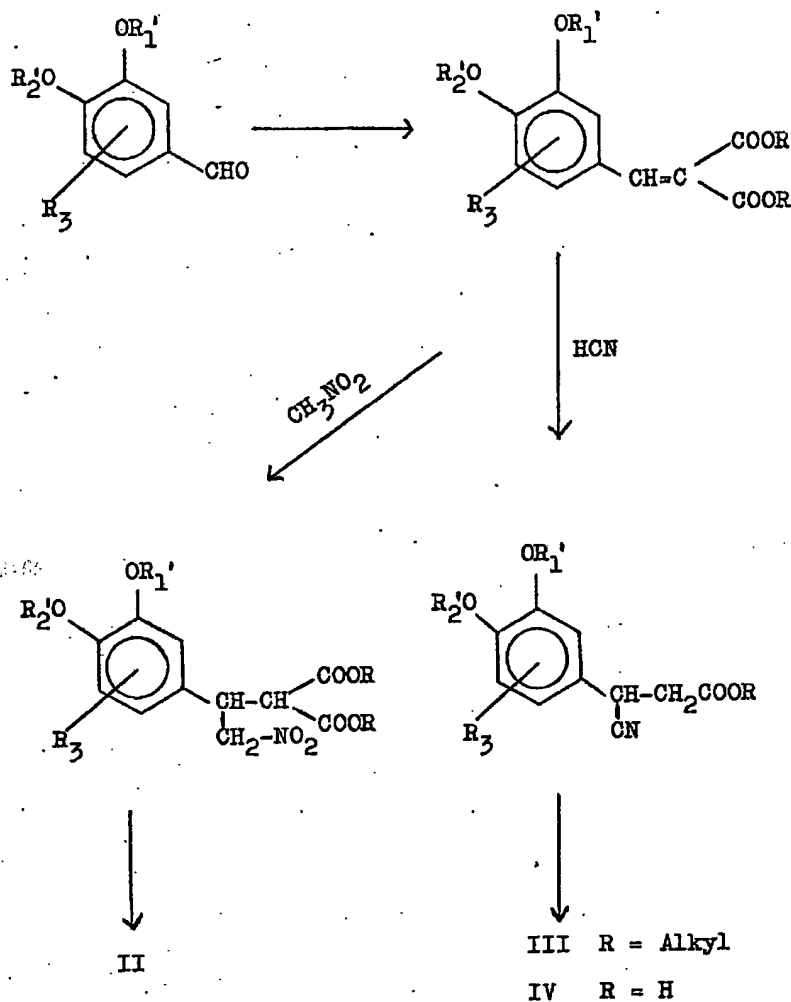
Zur Herstellung von 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester der allgemeinen Formel III wird an die Doppelbindung des Benzal-malonsäurediesters mit Kaliumcyanid in wäßrigem Alkohol unter Erwärmen auf 60°C HCN angelagert unter gleichzeitiger Abspaltung einer Carbalkoxygruppe, und die Cyano-Verbindung wird in Gegenwart von Platindioxid unter Druck hydriert. Wird die HCN-Anlagerung in der Siedehitze durchgeführt, so entsteht die entsprechende Buttersäure der allgemeinen Formel IV.

Die Umsetzungen von substituierten Benzaldehyd zu den Verbindungen II, III und IV seien anhand des folgenden Reaktionsschemas noch einmal erläutert:

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 83 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 60
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2-1/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-002, Bankleitzahl 100 202 00



509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstencheid
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Barmen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,

Im folgenden werden die Verfahren näher beschrieben.

Unter üblicher Aufarbeitung wird Extraktion mit dem angegebenen Lösungsmittel, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über wasserfreiem Calciumsulfat und Eindampfen im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40-45°C verstanden. Auf zusätzliche Behandlung der organischen Phase, wie Waschen mit Säure oder Lauge, wird besonders hingewiesen.

Die angegebenen Ausbeuten sind keine optimalen Werte. Es wurden keine Optimierungsversuche unternommen.

Die Temperaturen werden jeweils in Grad Celsius (°C) angegeben.

Die als Rohprodukt ausgewiesenen Substanzen wurden durch Dünnschichtchromatographie in mindestens 2 Systemen und mit Hilfe von IR-Spektren auf ausreichende Reinheit geprüft. Alle anderen Substanzen sind analysenrein (C-, H-, N-Bestimmungen; IR-, UV- und NMR-Spektren; Dünnschichtchromatographie; zum Teil Titrationen und Gaschromatographie).

Hinter dem auf der Koflerbank bestimmten Schmelzpunkt sind die zur Umkristallisation benutzten Lösungsmittel in () angegeben.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Homann - Karl Otto Mittelstentschold
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Stitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 263 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 63 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 109 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 104 7005 00, Bankleitzahl 100 209 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 110 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Für Lösungsmittel werden folgende Abkürzungen verwendet:

| | |
|------|------------------|
| DMF | Dimethylformamid |
| EE | Essigester |
| DIP | Diisopropyläther |
| W | Wasser |
| AcOH | Eisessig |
| Bzl. | Benzol |

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

A) Benzal-malonsäurediäthylester

1 Mol eines entsprechend substituierten Benzaldehyds wird mit 160 g Malonsäurediäthylester (1 Mol), 30 ml Eisessig und 3 ml Piperidin in 1 Liter Benzol bis zur Abspaltung eines Moles Wasser am Wasserabscheider erhitzt. Die benzolische Lösung wird wie üblich aufgearbeitet.

Der in der Literatur noch nicht beschriebene 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd wird wie folgt hergestellt:

108 g 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (710 mMol) werden mit 40.5 g Kaliumhydroxyd (723 mMol) und 120 g Isobutylbromid (875 mMol) in 250 ml Äthanol unter Rühren 26 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wird der Rückstand wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Natronlauge gewaschen. Aus dem

alkalischen Extrakt werden durch Ansäuern 35 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Ausbeute an 3-Isobutoxy-4-methoxy-benzaldehyd beträgt 80 g.

Schmelzpunkt: 70° (Heptan).

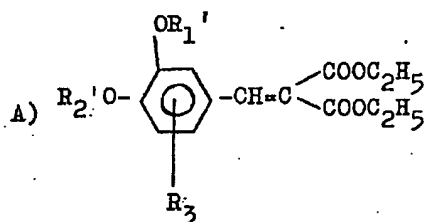
In der folgenden Tabelle sind die Ausbeuten und die Siede- bzw. Schmelzpunkte einiger Verbindungen zusammengestellt.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentschold
Dr. Gerhard Raspö - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christen Bruhn - Dr. Heinz Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 33 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Kontoführer 119 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 105 7006 03, Kontoführer 109 000 03
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/040, Bankleitzahl 11 07 00 00
Berliner Handels-Gesellschaft AG, Frankfurt a. M., Bankleitzahl 11 07 00 00
Konto-Nr. 14-002, Bankleitzahl 11 07 00 00

2413935



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% d. Theorie) | Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|--|------------------------------------|--------------------|----------------------------|--|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 70 | K _{0,6} 185-189° |
| b | | -CH ₂ - | -H | 53 | K _{0,4} 172° |
| c | | -CH ₂ CH ₂ - | -H | 88 | K ₁ 227-289° |
| d | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ - | -CH ₃ | -H | 95 | K _{0,1} 190-192° |
| e | -H | -CH ₃ | -H | 78 | K ₁ 213-215°C F. 86° (DIP) |
| f | -CH ₃ | -H | -H | 77 | - F. 121° (DIP) |
| g | -CH ₃ | -CH ₃ | 2-OCH ₃ | 100 | Rohprodukt (DC, IR) |
| h | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 75 | K _{0,2} 180-182° F. ~70° |
| i | -CH ₃ | -CH ₃ | 6-OCH ₃ | 90 | F. 100° (DIP) |

- 18 -

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Harnisch - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 09 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11,75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 102 7006 00, Bankleitzahl 100 406 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/8008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Kontokto: 12-109 Bankleitzahl 100 000 00

2413935

B) 1-(Substituiertes Phenyl)-2-nitroäthyl-malonsäurediäthylester

500 mM des entsprechenden Benzalmalonsäurediäthylesters (siehe A) werden in 250 ml Nitromethan gelöst und unter Rühren bei 0° mit 12,7 ml Tetramethylguanidin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion läßt man noch 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet, aber zusätzlich mit 2 n Salzsäure gewaschen. Die für die Beispiele B b und B c erforderlichen Acetoxy-methoxy-benzal-malonester werden wie folgt hergestellt:

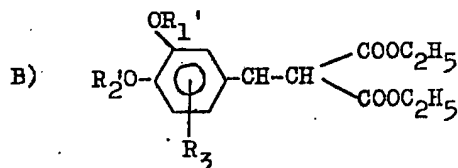
150 g (3-Hydroxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (510 mMol) (s. Ae) werden in 450 ml Pyridin gelöst, und unter Eiskühlung werden 57 ml Essigsäureanhydrid (604 mM) zuge-
tropft. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Pyridin im Vakuum abgezogen. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 163 g (3-Acetoxy-4-methoxy-benzal)-malonsäurediäthylester (95 % der Theorie) Schmelzpunkt: 75-77° (Diisopropyläther).

Analog wird das (4-Hydroxy-3-methoxy-benzal)-malonat (s. A f) zur entsprechenden 4-Acetoxy-3-methoxy-Verbindung acetyliert. Ausbeute: 95 %. Schmelzpunkt: 51 ° (Diisopropyläther-Petrol-äther).

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Brunn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7004 00, Bankleitzahl 100 200 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5038, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 200 00



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 59 | 75° (Methylen- chlorid-DIP) |
| b | -COCH ₃ | -CH ₃ | -H | 95 | Rohprodukt (DC, IR) |
| c | -CH ₃ | -COCH ₃ | -H | 95 | Rohprodukt (DC, IR) |
| d | -CH ₃ | -CH ₃ | 2-OCH ₃ | 65 | Chromatographie an SiO ₂ (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1) |
| e | -CH ₃ | -CH ₃ | 6-OCH ₃ | 70 | Chromatographie an SiO ₂ (Cyclohexan-Essig- ester 1 : 1) |

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenschold
Dr. Gerhard Rasch · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christen Bruhn · Dr. Heinz Hanne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg SS HRB 233 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 705 03, Bankleitzahl 100 451 03
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5001, Bankleitzahl 100 707 07
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 2 12 00

2413935

C) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-äthyl-
ester (II)

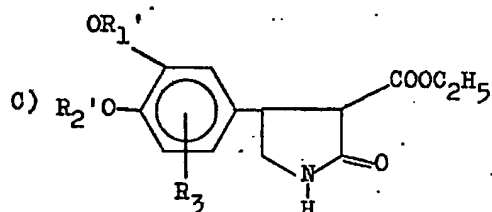
300 mMol des entsprechenden 1-Phenyl-2-nitro-äthyl-malon-
säure-diäthylesters werden in 700 ml Methanol gelöst und
mit ca. 10 g Raney-Nickel bei 60° und 95 Atmosphären Druck
bis zur Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff hydriert. Anschließend
wird vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum eingeeengt und
der ölige Rückstand umkristallisiert.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raape - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Henneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg HRB 68111 AG Kamen HRB 68112

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 128 7026 60, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5003, Bankleitzahl 100 703 10
Berliner Handels-Gesellschaft - F. v. d. Hagen Bank -, Berlin.

2413935



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel) |
|---|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 84 | 106° (EE) |
| b | -H | -CH ₃ | -H | 70 | 125° (EE-DIP) (Abspaltung der Acetylgruppe bei Hydrierung und Aufarbeitung) |
| c | -CH ₃ | -COCH ₃ | -H | 62 | 172° (EE) |
| d | -CH ₃ | -CH ₃ | 2-OCH ₃ | 60 | 99° (EE-DIP) |
| e | -CH ₃ | -CH ₃ | 6-OCH ₃ | 20 | 131° (Äthanol) |

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruha - Dr. Heinz Henneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

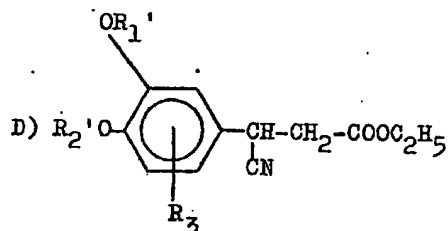
Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 63 63 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 108 708 88

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können zum Beispiel auf folgende Weise hergestellt werden:

D) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure-Äthylester

100 mM eines entsprechenden Benzal-malonesters (siehe A) werden in 180 ml Äthanol mit der Lösung von 6,5 g Kaliumcyanid (100 mMol) in 25 ml Wasser versetzt und 7 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in der üblichen Weise mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 1 n Natronlauge aufgearbeitet. Aus dem Natronlaugeextrakt lassen sich gegebenenfalls durch Ansäuern die entsprechenden 3-Phenyl-3-cyano-propionsäure-Äthylester erhalten.

509842/0951



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Siedepunkt, Schmelzpunkt, Umkristallisations- mittel |
|---|--|------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 85 | K _{0,1} 177-182° |
| b | | -CH ₂ - | -H | 82 | Rohprodukt (DC, IR) |
| c | | -CH ₂ CH ₂ - | -H | 84 | Rohprodukt (DC, IR) |
| d | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH ₃ | -H | 83 | Rohprodukt (DC, IR) |
| e | -CH ₃ | -H | -H | 91 | Rohprodukt (DC, IR) |
| f | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 60 | F. 84° (EtOH) |

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Henne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

E) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-
hydrochlorid (III)

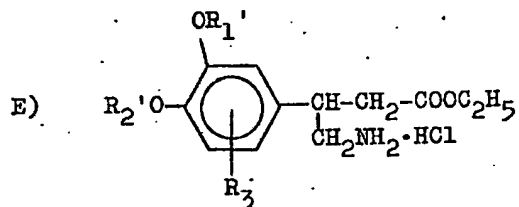
50 mM eines 3-Phenyl-3-cyano-propionsäureäthylesters werden in 60 ml Eisessig über 1 g Platinoxid bei Raumtemperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hydriert, es wird vom Katalysator abgesaugt und nach Zugabe von 25 ml 2 n methanolischer Salzsäure im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raapé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Haense
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7036 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 212 03

2413935



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|--|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 90 | F. 185° (ACOH) |
| b | | -CH ₂ - | -H | 79 | Rohprodukt (DC, IR) |
| c | | -CH ₂ CH ₂ - | -H | 100 | Rohprodukt (DC, IR) |
| d | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH ₃ | -H | 63 | F. 124° (EE) |
| f | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 100 | Rohprodukt (DC, IR) |
| g | -CH ₃ | -H | -H | 100 | Rohprodukt (DC, IR) |

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstendscheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/3003, Bankleitzahl 100 700 00

2413935

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV lassen sich wie folgt herstellen:

F) 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure

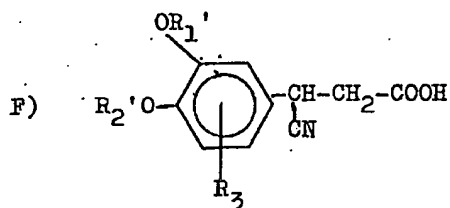
Durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Benzal-malonesters (siehe unter A) mit Kaliumcyanid in gleichen Mengenverhältnissen und gleichen Reaktionszeiten wie unter D beschrieben, jedoch in der Siedehitze, werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäuren erhalten. Sie werden nach Abdampfen der Lösungsmittel, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Waschen mit Essigester und Ansäuern der wäßrigen Phase isoliert und durch Kristallisation gereinigt.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Beitrag: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bonn

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 09 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11,73-101, Dankkeltzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7706 00, Bankkeltzahl 100 433 50
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5638, Bankkeltzahl 100 702 00

2413935



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 54 | F. 133-135° (Äthanol) |
| b | | -CH ₂ - | -H | 63 | Rohprodukt (DC, IR) |
| c | | -CH ₂ CH ₂ - | -H | 76 | Rohprodukt (DC, IR) |
| d | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 78 | Rohprodukt (DC, IR) |

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Haruno
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 706 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 222 00

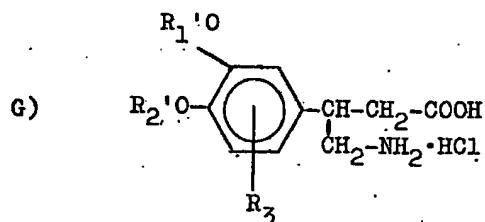
G) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure-hydrochlorid (IV)

100 mM 3-(Substituiertes Phenyl)-3-cyano-propionsäure
(siehe F) werden in 200 ml Eisessig unter Zusatz von 9,5 ml
konzentrierter Salzsäure über 3 g Platindioxyd bei Raum-
temperatur und 100 Atmosphären bis zur Aufnahme von 2 Mol
Wasserstoff hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und
im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des meist öligen
Rückstandes werden die 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-
buttersäure-hydrochloride erhalten.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstaedt
Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AR Charlottenburg 61 488 888 u. 62 488 888

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG Berlin, Konto-Nr. 108 7006 50, Bankleitzahl 100 430 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 741/5303, Bankleitzahl 100 700 50
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin.



| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 50 | F. 220° (Z.) (ACOH) |
| b | | -CH ₂ - | -H | 43 | F. 210° (ln-HCl) |
| c | | -CH ₂ CH ₂ - | -H | 52 | F. 207° (Äthanol-DIP) |
| d | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 45 | F. 204° (Isopropanol) |

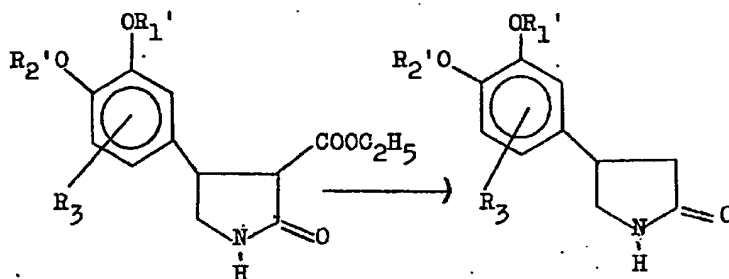
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheid
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Chemische Werke AG Berlin 111111

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin.

Beispiel 1

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



50 mM eines 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-äthylesters (gemäß C) werden mit 200 ml Äthanol und 60 ml 1 n Natronlauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gegebenenfalls unter Zusatz von etwas Natronlauge extrahiert. Aus der wässrigen Phase wird nach Kochsalzsättigung die 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure mit 5 n Salzsäure ausgefällt. Nach einigem Stehen in der Kälte wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Decarboxylierung der Pyrrolidon-carbonsäure erfolgt durch Erhitzen auf 200°C im Vakuum bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung. Der Rückstand wird gegebenenfalls unter Kohlezusatz umkristallisiert.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelfelscheld
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Mitarbeiter: 22 Pharmazeuten 51 MED. 100 11 AG Waren MED 2001

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 09 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 60, Bankleitzahl 100 421 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 10
Berliner Handels-Gesellschaft · Frankfurt/Bank -, Berlin,

| | R ₁ ' | R ₂ ' | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|------------------|------------------|--------------------|--------------------------------|--|
| a | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 81 | 120° (W) |
| b | -H | -CH ₃ | -H | 45 | 144° (Isopropanol) |
| c | -CH ₃ | -H | -H | 40 | K _{0,6} 230° *) |
| d | -CH ₃ | -CH ₃ | 2-OCH ₃ | 57 | 93° (EE) |
| e | -CH ₃ | -CH ₃ | 6-OCH ₃ | 65 | 103° (EE) |

*) Chromatographie an Kieselgel (Bzl.AcOH-H₂O, 10:10:1) unter gleichzeitiger Verseifung der 4-Acetoxygruppe.

- 1 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 b) 4-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 c) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 d) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 1 e) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

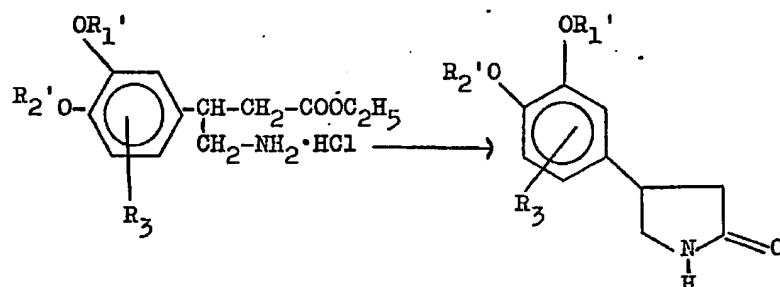
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hähne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Borkum
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 2

4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidone



Verfahren I

10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthyl-ester-hydrochlorids werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) versetzt und 6 Stunden auf 70°C erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird wie üblich mit Essigester aufgearbeitet.

Verfahren II

Unter Rühren werden 10 mM eines 3-(Substituierten Phenyl)-4-amino-buttersäure-äthylester-hydrochlorids und 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 50 ml Benzol bis zur negativen Ninhydrinreaktion zum Sieden erhitzt und wie üblich aufgearbeitet.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Rappé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwerdtkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: LG Potsdam, HRB 15033, LG Köln, HRB 15033

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 470 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,

2413935

| | Verfahren | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Ausbeute (% der Theorie) | Siedepunkt, Schmelzpunkt (Umkristalli- sationsmittel) |
|---|-----------|---|------------------|--------------------|--------------------------------|--|
| a | I | -CH ₃ | -CH ₃ | -H | 63 | F. 120° (W) |
| b | II | -CH ₂ - | | -H | 49 | F. 157° (EE) |
| c | II | -CH ₂ CH ₂ - | | -H | 54 | F. 104° (EE) |
| d | II | -CH ₂ CH (CH ₃) ₂ | -CH ₃ | -H | 50 | F. 150° (EE) |
| e | I | -CH ₃ | -H | -H | 10 | K _{0,6} 230°, Chroma- tographie an SiO ₂ (Bzl-AcOH-H ₂ O, 10:10:1) |
| f | II | -CH ₃ | -CH ₃ | 5-OCH ₃ | 72 | F. 129° (W) |

- 2 a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 b) 4-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 c) 4-(3,4-Äthylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 d) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 e) 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 2 f) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

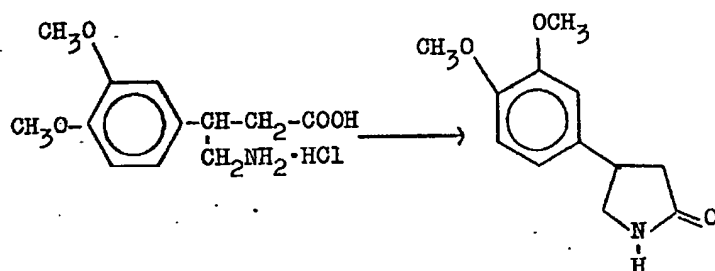
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann · Karl Otto Mittelstentscheid
 Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
 Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
 Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
 Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 3

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon



2,76 g 4-Amino-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-buttersäure-hydrochlorid werden mit 1,4 ml Triäthylamin (10 mM) in 1-2 ml Äthanol versetzt und anschließend im Vakuum (0,4-0,6 Torr) auf 200-210° erhitzt, bis durch eine Tüpfelprobe mit Ninhydrin keine freie Aminosäure mehr nachweisbar ist. Der Rückstand ergibt bei üblicher Aufarbeitung mit Essigester 1,26 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (57 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 120° C (Wasser).

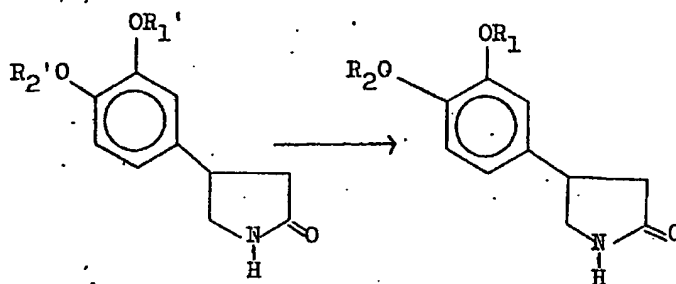
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Mannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edvard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7000 00, Bankleitzahl 1 1 1 1 1 1
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 1 1 1 1
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 4

4-(Alkoxy-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



Methode A

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 500 mg einer 50-%igen Natriumhydrid-Paraffinöl-Suspension (10,5 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf 60°C erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden bei 0°C 11 mM des entsprechenden R-Halogenids und 100 mg Natriumjodid in 3 ml Dimethylformamid zugegeben und 3 Stunden unter Rühren auf 100°C erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wie üblich mit Essigester einschließlich einer Extraktion mit 2 n Natronlauge aufgearbeitet.

Methode B

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons, 11 mM des entsprechenden Halogenids und 1,45 g Kaliumcarbonat (10,5 mM)

2413935

werden in 30 ml Aceton 38 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Der nach dem Absaugen der anorganischen Salze und Eindampfen im Vakuum verbleibende Rückstand wird wie bei Methode A aufgearbeitet.

Methode C

10 mM eines 4-(Hydroxy-alkoxy-phenyl)-2-pyrrolidons werden in 22 ml 0,5 n Natriumbutylatlösung in Butanol gelöst und mit 11 mM des entsprechenden Halogenids 10 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Methode A beschrieben.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelscheid
Dr. Gerhard Haspé · Dr. Horst Vitzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannse
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 1087604 00, Bankleitzahl 100 403 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft, — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 21 10

2413935

| $R_2 = \text{CH}_3$ | R_1 | Methode | Ausbeute (% d.Theorie) | Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel) |
|---------------------|---|--|---------------------------|---|
| a | $-\text{C}_2\text{H}_5$ | C | 62 | 123° (EE) |
| b | $-\text{C}_3\text{H}_7$ | B | 42 | 124° (EE-DIP) |
| c | $-\text{C}_4\text{H}_9$ | C | 47 | 125° (DIP) |
| d | $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ | A | 48 | 119° (EE-DIP) |
| e | $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | A | 44 | 123° (EE-DIP) |
| f | $-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | B | 41 | 105° (EE-DIP) |
| g | $-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | B | 40 | 150° (EE) |
| h | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | B | 46 | 104° (EE-DIP) |
| i | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | B | 38 | 123° (EE-DIP) |
| k | $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ | A | 38 | 94° (verreiben mit DIP) |
| l | $-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | A | 56 | 117° (EE-Petrol- äther) |
| m | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | A | 34 | 108° (EE) |
| n | $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ | B | 36 | 110° (EE) |
| o | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | A | 57 | 132° (EE) |
| p | C_6H_5 | K_2CO_3 , $\text{J} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{DMF} \\ 130^\circ \end{array}$ 30' | 71 | 132° (EE) |

509842/0951

| $R_1 = CH_3$ | R_2 | Methode | Ausbeute (% der Theorie) | 2413935 Schmelzpunkt (Umkristallisations- mittel) |
|--------------|-----------------------|---------|--------------------------------|--|
| q | $-C_2H_5$ | C | 47 | 168 ° (EE) |
| r | $-C_4H_9$ | C | 62 | 118 ° (DIP) |
| s | $-CH_2-CON(C_2H_5)_2$ | A | 53 | 95 ° (EE) |

- 4 a) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 b) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 c) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 d) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 e) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 f) 4-(3-[1-Methyl-propoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 g) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 h) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 i) 4-(3-[3-Methyl-2-butenyloxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 k) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 l) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 m) 4-(3-[2-Hydroxyäthoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 n) 4-(3-[2,2,2-Trifluoräthoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 o) 4-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 p) 4-(3-Phenoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 q) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 r) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
 4 s) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-
 2-pyrrolidon.

509842/0951

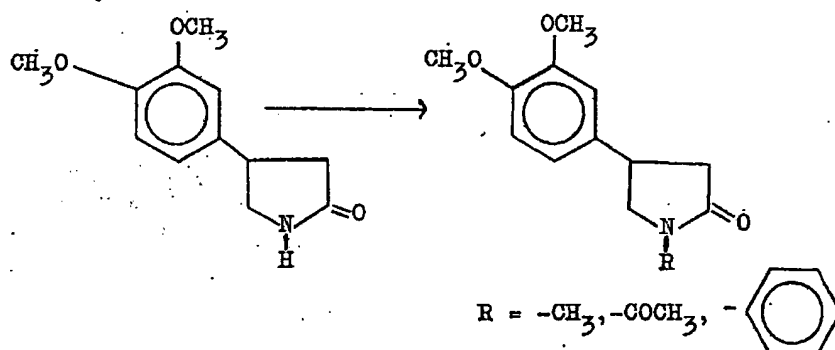
- 39 -

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheld
 Dr. Gerhard Raspé - Dr. Horst Witzel
 Stellv.: Dr. Christian Bruhn - Dr. Heinz Hinnse
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
 Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7005 10, Bankleitzahl 120 420 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2411/008, Bankleitzahl 100 763 10
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,
 Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 5

1-Substituierte-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidone



a) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon

2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst, unter Eiskühlung mit 530 mg einer 50%igen Natriumhydrid-Paraffin-Suspension (11 mM) versetzt und langsam unter Rühren auf 60° erwärmt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden 1,56 g Methyljodid (11 mM) in 5 ml Dimethylformamid bei 0°C zuge- tropft und 15 Minuten auf 50°C erwärmt. Anschließend wird

509842/0951

in Wasser gegossen, mit Essigester wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,3 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon (55 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 69°C (Diisopropyläther).

b) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon

Unter Verwendung von 0,86 g Acetylchlorid (11 mM) anstelle des Methyljodids wird analog a) das 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon erhalten.

Ausbeute: 1,4 g (53 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 135°C (Äthanol).

c) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon

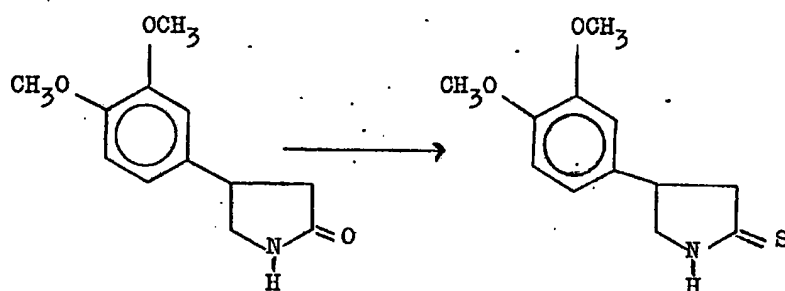
2,21 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (10 mM), 3,5 g Jodbenzol (17 mM), 1,44 g Kaliumcarbonat (10,4 mM) und 100 mg Kupferpulver werden 2 Stunden auf 180°C erwärmt. Die übliche Aufarbeitung mit Essigester ergibt 2,2 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon (74 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 104°C (Essigester/Diisopropyläther).

509842/0951

Beispiel 6

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion



1,98 g 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon (9 mM) und 5,4 g Phosphorpentasulfid (5,4 mM) werden in einem Gemisch aus 9 ml Acetonitril und 9 ml Glykoldimethyläther suspendiert. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 1,4 g Natriumhydrogencarbonat (18 mM) in kleinen Portionen zugegeben. Während des 1,5 stündigen Nachrührens geht die Suspension erst in Lösung, und das gewünschte 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion kristallisiert kurz darauf aus. Man gießt in Eiswasser und saugt ab.

Ausbeute: 1,57 g (78 % der Theorie).

Schmelzpunkt: 151-152°C (Äthanol).

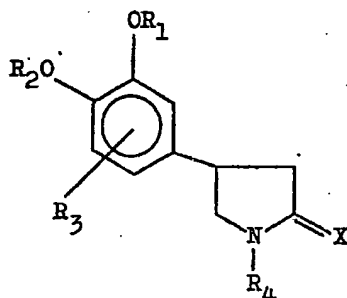
509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hemann · Karl Otto Mittelstenscheld
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bernkamen

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 66 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00

P a t e n t a n s p r ü c h e

- (1.) Racemische und optisch aktive 4-(Polyalkoxy-phenyl)-
2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I



worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 18 C-Atomen oder Alkylgruppen mit 1-5 C-Atomen, die durch ein oder mehrere Halogenatome, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonyl-, Carboxamido- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppen substituiert sind, oder

R_1 und R_2 gemeinsam eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 C-Atomen,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Acylgruppe

und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten.

509842/0951

- 2.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 3.) 4-(2,3,4-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 4.) 4-(3,4,6-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 5.) 4-(3-Methylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 6.) 4-(3,4-Äthylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 7.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 8.) 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 9.) 4-(3-Äthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 10.) 4-(3-Propoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 11.) 4-(3-Butoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 12.) 4-(3-Hexyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 13.) 4-(3-Isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 14.) 4-(3-[1-Methyl-propoxy]-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 15.) 4-(3-Isobutoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann - Karl Otto Mittelstenscheid
Dr. Gerhard Rappé - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christen Eruber - Dr. Helmut Hannes
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7008 00, Bankleitzahl 103 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 6008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

- 16.) 4-(3-Allyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 17.) 4-(3- $\sqrt{3}$ -Methyl-2-butenyloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 18.) 4-(3-Methoxymethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 19.) 4-(3-Diäthylaminocarbonylmethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 20.) 4-(3- $\sqrt{2}$ -Hydroxyäthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 21.) 4-(3- $\sqrt{2}$,2,2-Trifluoräthoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 22.) 4-(3-Benzylloxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 23.) 4-(3-Phenoxy-4-methoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 24.) 4-(3-Methoxy-4-äthoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 25.) 4-(3-Methoxy-4-butoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 26.) 4-(3-Methoxy-4-diäthylaminocarbonylmethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.
- 27.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon.
- 28.) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-pyrrolidon.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstenschild
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hanneke
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwerdtkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin (5) · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin West 11 75-101, Bankleitzahl 160 170 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 163 700-00, Bankleitzahl 110 401 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5208, Bankleitzahl 160 701 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 11-362, Bankleitzahl 100 202 00

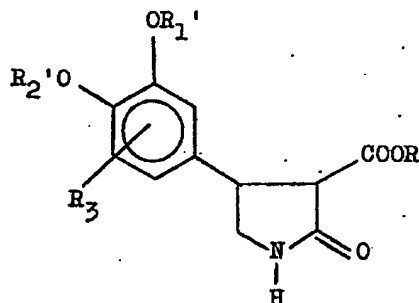
2413935

29.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidon.

30.) 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyrrolidin-2-thion.

31.) Verfahren zur Herstellung der neuen 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidone der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) 4-(Substituiertes Phenyl)-2-pyrrolidon-3-carbonsäure-alkylester der allgemeinen Formel II



(II) ,

worin R_1' und R_2' entweder R_1 und R_2 oder Wasserstoff bedeuten,

R_3 die oben angegebene Bedeutung hat und R eine vorzugsweise niedere Acylgruppe darstellt,

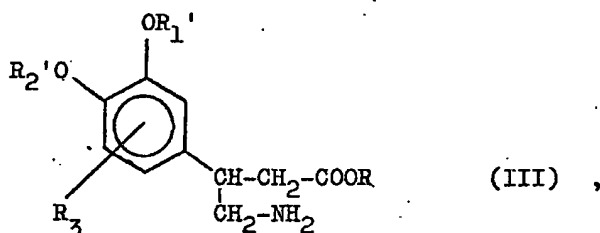
verseift und decarboxyliert oder

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspé · Dr. Morst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannas
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Hergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

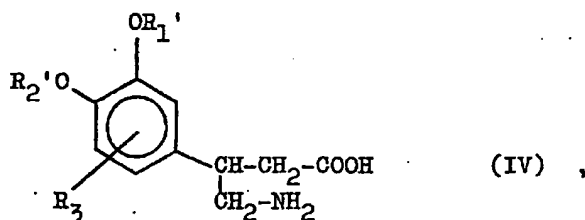
Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 63 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 73-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 104 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14 500, Bankleitzahl 100 700 00

- b) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäurealkylester
der allgemeinen Formel III



worin R_1' , R_2' , R_3 und R die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Alkoholabspaltung cyclisiert oder

- c) 3-(Substituiertes Phenyl)-4-amino-buttersäure der allgemeinen Formel IV



509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstentscheld
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Wittzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Henne
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
AG Chemie Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 253 u. AG Kamen HRB 0041

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 01, Bankleitzahl 100 40 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/525, Bankleitzahl 100 70 10
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurt Bank - , Berlin,
Konto-Nr. 12 125, Bankleitzahl 100 70 10

worin R_1' , R_2' und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Säureadditionssalz davon unter Wasserabspaltung cyclisiert und in den nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls freie Hydroxygruppen (OR_1' oder OR_2') alkyliert oder aryliert, gegebenenfalls die Iminogruppe (NH) alkyliert, aryliert oder acyliert und gegebenenfalls den Carbonylsauerstoff gegen Schwefel austauscht und, falls Racemate optisch aktiver Verbindungen entstehen, diese gegebenenfalls einer Racematspaltung unterwirft.

32.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I sowie den für die enterale oder parenterale Applikation üblichen Trägerstoffen.

509842/0951

Vorstand: Hans-Jürgen Hamann · Karl Otto Mittelstonscheid
Dr. Gerhard Raspe · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Christian Bruhn · Dr. Heinz Hannso
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg BG HRB 283 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Cammarzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 702 00, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 120 212 00

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.